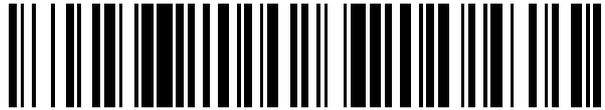


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 762**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2010 E 10762899 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2486029**

54 Título: **Procedimientos para preparar derivados de bencil-benceno sustituidos con glucopiranosilo**

30 Prioridad:

30.09.2009 US 247144 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.09.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**WEBER, DIRK;
FIEDLER, TOBIAS;
FILSER, CHRISTIAN;
HAMM, RAINER;
ORLICH, SIMONE;
POST, MATTHIAS;
RENNER, SVENJA;
WANG, XIAO-JUN y
WIRTH, THOMAS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

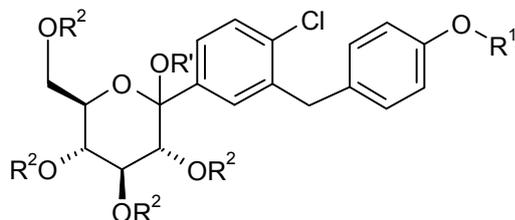
ES 2 546 762 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para preparar derivados de bencil-benceno sustituidos con glucopiranosilo

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de bencil-benceno sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula III,



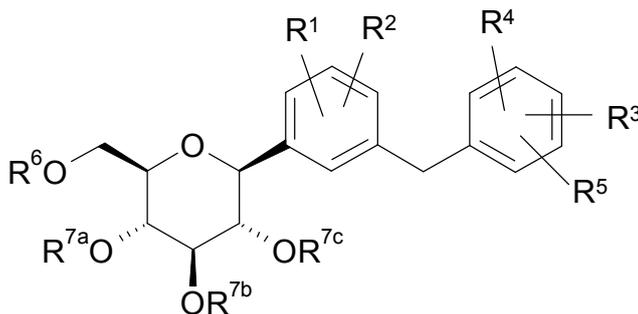
III

5

en la que los sustituyentes R¹ y R² y R' son como se definen a continuación en la presente memoria. Además, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar productos intermedios y materiales de partida del procedimiento para preparar derivados de bencil-benceno sustituidos con glucopiranosilo. Además, la presente invención se refiere a usos de los procedimientos de acuerdo con la invención.

10 Antecedentes de la invención

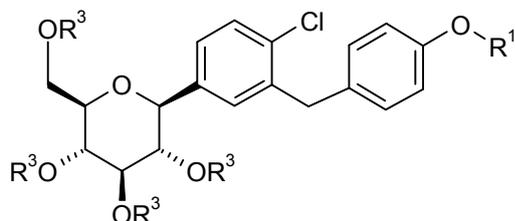
En el documento WO 2005/092877 se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula general



15 en la que los grupos R¹ a R⁶ y R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} son como se definen en la presente memoria. Dichos compuestos tienen un efecto inhibitor valioso sobre el co-transportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

En el documento WO 2006/117359 se describe una forma cristalina de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y su síntesis.

En el documento WO 2006/120208 se describen varios métodos de síntesis de compuestos de la fórmula



I

20 en la que R¹ representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, R-tetrahydrofuran-3-ilo, S-tetrahydrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo. El ejemplo XVIII de ese documento se refiere a la síntesis de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno. De acuerdo con la variante E de ese documento, se hace reaccionar (S)-3-[4-(5-yodo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-tetrahydrofurano con *i*-PrMgCl/LiCl en THF a bajas temperaturas para formar un intermedio organometálico. En una etapa de inactivación acuosa, se añade una solución acuosa de NH₄Cl (al

25% en peso). Después de la adición de metil-*tert*-butil-éter, se separa la capa orgánica que comprende el producto intermedio. En intentos para realizar a mayor escala este procedimiento, se observó que la separación de la fase acuosa y de la fase orgánica puede causar dificultades, por ejemplo, por la formación de tres fases.

Objetivo de la invención

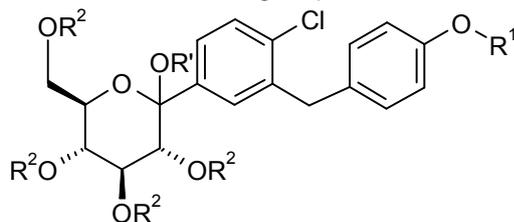
- 5 El objetivo de la presente invención es encontrar procedimientos ventajosos para preparar derivados de bencil-benceno sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula III; en particular, procedimientos robustos con los que se puede obtener el producto con altos rendimientos, elevada pureza en enantiómeros o diastereoisómeros y que permiten la fabricación del producto a escala comercial con un bajo gasto técnico y un elevado rendimiento espacio/tiempo.
- 10 Otro objetivo de la presente invención es encontrar un procedimiento viable desde el punto de vista comercial para preparar derivados de bencil-benceno sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula III que comprendan una etapa de inactivación acuosa que permita una separación fiable y sencilla de las fases acuosa y orgánica.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar procedimientos para preparar los materiales de partida del método de fabricación mencionado anteriormente

- 15 Otros objetivos de la presente invención resultarán evidentes para un experto, directamente a partir de la descripción que antecede y que sigue.

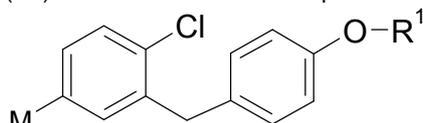
Objeto de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general III,



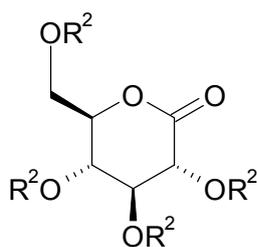
III

- 20 en la que
 R^1 representa alquilo C_{1-3} , ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo, (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; y
 R^2 , independientemente de los demás, representa hidrógeno, (alquil C_{1-8})carbonilo, (alquil C_{1-8})oxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C_{1-3})-carbonilo, fenil-alquilo C_{1-3} , alilo, $R^aR^bR^cSi$, $CR^aR^bOR^c$, donde dos grupos R^2 adyacentes pueden unirse entre sí para formar un grupo de unión SiR^aR^b , CR^aR^b o $CR^aOR^b-CR^aOR^b$; y
 R^1 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^a, R^b, R^c , independientemente de los demás, representan alquilo C_{1-4} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} , mientras que los grupos alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;
 L1, independientemente de los demás, se seleccionan entre flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} y nitro; mientras que los grupos fenilo mencionados en la definición de los grupos anteriores pueden estar mono- o polisustituidos con L1;
 que comprende las etapas (S2), (S3) y (S4):
 (S2): hacer reaccionar el compuesto organometálico de la fórmula VI



VI

- 35 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y M representa Li, Mg o MgQ, donde Q representa Cl, Br, I o un resto orgánico; con una gluconolactona de fórmula general IV



IV

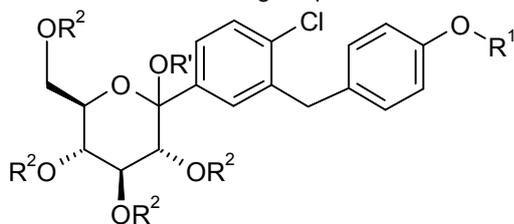
en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos; y

- 5 (S3): añadir una solución acuosa que comprende uno o más ácidos, de tal forma que la mezcla de reacción forme una fase acuosa y una fase orgánica, de manera que la fase orgánica tenga un pH en el intervalo de 0 a 7; y
 (S4): separar la fase orgánica que comprende el aducto obtenido en la etapa (S2) de la fase acuosa; y
 (S5): hacer reaccionar el aducto obtenido con agua o un alcohol R^1-OH , en el que R^1 representa alquilo C_{1-6} , o una mezcla de los mismos, en presencia de uno o más ácidos.

10 Se descubrió que la separación de las fases acuosa y orgánica en la etapa (S3) es más fiable y, por lo tanto, más adecuada para un procedimiento a escala comercial cuando la fase orgánica tiene un pH en el intervalo de 0 a 7. Por lo tanto, en la etapa (S3), la solución acuosa que comprende uno o más ácidos se añade a la mezcla de reacción de tal forma que la fase orgánica tiene un pH en el intervalo de 0 a 7. Como consecuencia de la mejora en la separación de fases, todo el procedimiento de preparación de un derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general III demostró ser un procedimiento robusto con el que el producto se obtiene con altos rendimientos y con una alta pureza a escalas viables desde el punto de vista comercial. Una ventaja adicional es que los cambios de disolventes durante el procedimiento se mantienen a un nivel mínimo y que se minimiza la cantidad de tiempo para todo el procedimiento.

15 En la variante E del ejemplo XVIII del documento WO 2006/120208 descrita anteriormente en la presente memoria, también se realizó una etapa de inactivación acuosa con una solución acuosa de NH_4Cl (al 25% en peso). Pero en intentos para realizar a mayor escala este procedimiento, se observó que la separación de la fase acuosa y de la fase orgánica puede causar dificultades, por ejemplo, por la formación de tres fases. De acuerdo con este ejemplo, se midió un pH de aproximadamente 9 a 10 en la fase orgánica que está fuera del intervalo de pH preferido de acuerdo con la etapa (S3) de la presente invención.

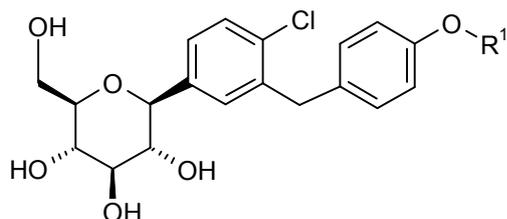
20 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del procedimiento para preparar un derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general III,



III

en la que

- 30 R^1 representa alquilo C_{1-3} , ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, R-tetrahidrofuran-3-ilo, S-tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; y
 R^2 , independientemente de los demás, representa hidrógeno, (alquil C_{1-3})carbonilo, (alquil C_{1-3})oxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C_{1-3})-carbonilo, fenil-alquilo C_{1-3} , alilo, $R^aR^bR^cSi$, $CR^aR^bOR^c$, donde dos grupos R^2 adyacentes pueden unirse entre sí para formar un grupo de unión SiR^aR^b , CR^aR^b o $CR^aOR^b-CR^aOR^b$; y
 R^1 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^a, R^b, R^c , independientemente de los demás, representan alquilo C_{1-4} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} , mientras que
 35 los grupos alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;
 $L1$, independientemente de los demás, se seleccionan entre flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} y nitro; mientras que los grupos fenilo mencionados en la definición de los grupos anteriores pueden estar mono- o polisustituidos con $L1$;
 40 como se ha descrito anteriormente en la presente memoria y como se describe en lo sucesivo en la presente memoria para la síntesis de un derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general II,



II

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria que comprende la etapa (S6):

- 5 (S6) hacer reaccionar el derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general III con un agente reductor.

Descripción detallada de la invención

A menos que se establezca de otro modo, los grupos, restos y sustituyentes, particularmente R¹, R², R', R^a, R^b, R^c, L1, M, X, son como se han definido anteriormente y como se definen en lo sucesivo en la presente memoria.

- 10 Si los restos, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, éstos pueden tener el mismo o diferentes significados.

En los procedimientos y compuestos de acuerdo con esta invención, se prefieren los siguientes significados de grupos y sustituyentes:

R¹ representa preferiblemente R-tetrahidrofuran-3-ilo o S-tetrahidrofuran-3-ilo.

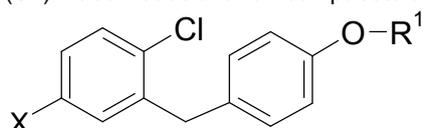
- 15 R^a, R^b, R^c, independientemente de los demás, representan preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o i-propilo, terc-butilo o fenilo; lo más preferiblemente, metilo.

R² representa preferiblemente hidrógeno, metilcarbonilo, etilcarbonilo o trimetilsililo. Lo más preferiblemente, R² representa trimetilsililo.

R' representa preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, lo más preferiblemente metilo.

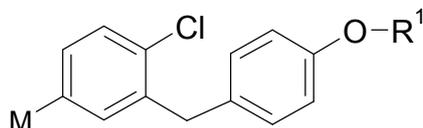
- 20 El material de partida de la fórmula VI puede obtenerse por métodos conocidos por un experto en la materia. El procedimiento de acuerdo con la invención comprende preferiblemente la etapa adicional (S1) con el fin de obtener el compuesto organometálico de la fórmula VI:

(S1): hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V



V

- 25 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X representa Br, I o triflato; con magnesio, litio, un reactivo de magnesio de Grignard o un compuesto orgánico de litio en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos, produciendo un compuesto organometálico de la fórmula VI



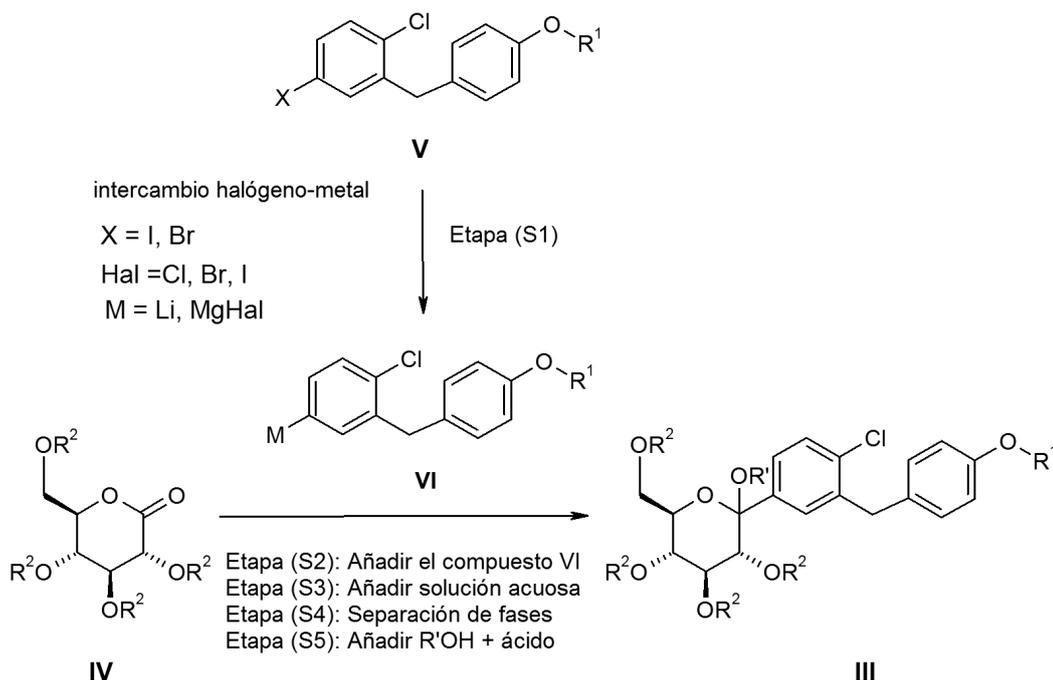
VI

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y M representa Li, Mg o MgQ, donde Q representa Cl, Br, I o un resto orgánico;

- 30 En lo que sigue se describen con detalle los siguientes procedimientos de acuerdo con esta invención.

El derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula III puede sintetizarse a partir de D-gluconolactona o un derivado de la misma haciendo reaccionar el compuesto de bencilbenceno deseado en forma de un compuesto organometálico de la fórmula VI (Esquema 1).

- 35 Esquema 1: Adición de un Compuesto Organometálico a Gluconolactona



En la etapa (S1), el compuesto organometálico de la fórmula VI se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula V con magnesio, litio, un reactivo de magnesio de Grignard o un compuesto orgánico de litio en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos. La reacción es una denominada reacción de intercambio halógeno-metal o una inserción del metal en el enlace carbono-halógeno. El grupo X representa preferiblemente yodo. La reacción puede realizarse con magnesio o litio elemental. En caso de que no tenga lugar una reacción espontánea, pueden añadirse promotores tales como yodo, tetraclorometano o yodometano. Como alternativa, la reacción puede realizarse con un compuesto orgánico de litio, tal como alquil C₁₋₆-litio, preferiblemente n-, sec- o *terc*-butil-litio. Preferiblemente, la reacción se realiza con un reactivo de magnesio de Grignard, tal como cloruros o bromuros de alquil C₃₋₄- o aril-magnesio, por ejemplo en forma de cloruro o bromuro de isopropil o sec-butil magnesio, cloruro o bromuro de *terc*-butilo, cloruro o bromuro de fenil magnesio. Los compuestos derivatizados de magnesio o litio obtenidos de esta manera pueden transmetalarse opcionalmente con sales de metales tales como, por ejemplo, tricloruro de cerio, cloruro o bromuro de cinc, cloruro o bromuro de indio, o bromuro o cloruro de cobre para formar los compuestos de organometal alternativos (VI) adecuados para la adición. Como promotores, pueden añadirse sales adicionales tales como bromuro de litio y/o cloruro de litio al principio de, durante o al final de la etapa (S1). Como alternativa, dichos promotores pueden añadirse al principio de, o durante (S2). Lo más preferiblemente, el compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con una mezcla de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio. La relación molar del reactivo de Grignard, en particular del cloruro o bromuro de alquil C₃₋₄-magnesio, por ejemplo de iPrMgCl, con respecto al bromuro de litio y/o cloruro de litio, en particular LiCl, está preferiblemente en el intervalo de 1:10 a 10:1, lo más preferiblemente de 1:1. La mezcla 1:1 de iPrMgCl:LiCl está disponible en el mercado, por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 12 a 16% p/p en tetrahidrofurano, también denominada "Solución de Turbogrignard". Cantidades preferidas de magnesio, litio, un reactivo de magnesio de Grignard o un compuesto orgánico de litio con respecto al compuesto de la fórmula V están en el intervalo de 0,5 a 2 mol, lo más preferiblemente equimolar. Se descubrió que cantidades menores de aproximadamente 1 mol conducían a pérdidas de rendimiento, y cantidades mayores de aproximadamente 1 mol conducían a la formación de subproductos indeseados. La reacción se realiza en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos. Disolventes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *terc*-butil-metil éter (TBME), éter dietílico, heptano, tolueno, benceno, dioxano, metilciclohexano, hexano, dimetilsulfóxido, diclorometano y cloroformo. Los disolventes más preferidos son tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de -100 a +50°C, preferiblemente de -70 a 10°C, lo más preferiblemente de -40 a -10°C. La reacción puede controlarse, por ejemplo, por tecnología de HPLC, NIR, IR. Un tiempo de reacción preferido está entre 10 min y 600 min. El producto de reacción de la fórmula VI puede aislarse, aunque dicho aislamiento no es necesario. Las reacciones anteriores se realizan preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Argón y nitrógeno son gases inertes preferidos.

En la etapa (S2), la gluconolactona de la fórmula IV se añade al compuesto de la fórmula VI en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos. Disolventes preferidos son los que se describen con respecto a la etapa previa (S1). Preferiblemente, la gluconolactona se añade a la mezcla de reacción obtenida en la

etapa (S1). Los sustituyentes R² representan preferiblemente trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilo, tributilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, acetilo, bencilo, benzoilo, alilo, metoximetilo, tetrahidropiraniilo. Lo más preferiblemente, R² representa trimetilsililo. Las cantidades preferidas de la gluconolactona con respecto al compuesto organometálico de la fórmula VI están en el intervalo de 0,8 a 3 mol, más preferiblemente de 1 a 2 mol, lo más preferiblemente de 1,06 mol. La reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de -100 a +50°C, preferiblemente de -70 a 10°C, lo más preferiblemente de -20 a -5°C. La reacción puede controlarse, por ejemplo, por tecnología de HPLC, RMN, GC, NIR o IR. Un tiempo de reacción preferido está entre 15 min y 600 min. El producto de reacción de la fórmula VI puede aislarse. Las reacciones anteriores se realizan preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Argón y nitrógeno son gases inertes preferidos.

En la etapa (S3), a la mezcla de reacción obtenida en la etapa (S2) se le añade una solución acuosa que comprende uno o más ácidos, de tal forma que la mezcla de reacción forme una fase acuosa y una fase orgánica, de manera que la fase orgánica tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 0 a 7. En principio, todos los ácidos inorgánicos u orgánicos pueden usarse para obtener el intervalo de pH deseado. Los ácidos preferidos son ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético o ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. El ácido puede ser una sal de amonio, tal como un cloruro de amonio. El ácido puede ser parte de un sistema tampón tal como ácido/acetato acético (por ejemplo, ácido acético y acetato sódico), dihidrogenofosfato/hidrogenofosfato (por ejemplo, KH₂PO₄/Na₂HPO₄), TRIS (Tris(hidroximetil)-aminometano) o HEPES (ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-etanosulfónico). Los ácidos más preferidos son ácido cítrico y ácido acético, en particular ácido cítrico. La solución acuosa puede comprender adicionalmente mezclas de los ácidos mencionados anteriormente o adicionalmente sales, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, bromuro sódico, bromuro potásico, cloruro de litio, bromuro de litio o mezclas de los mismos. La cantidad del uno o más ácidos en la solución acuosa es preferiblemente tal que la mezcla de reacción forme una fase acuosa y una fase orgánica, de manera que la fase orgánica tenga un pH en el intervalo de 0 a 7. Un intervalo de pH más preferido es de 1 a 6, aún más preferiblemente de 1 a 4, lo más preferiblemente de 2 a 3. Se descubrió que un pH en un intervalo de pH preferido como se ha descrito anteriormente permitía una buena separación de las fases acuosa y orgánica. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se asume que a valores de pH en los intervalos preferidos, el producto intermedio tenía su máxima estabilidad. A valores de pH por debajo de los preferidos, se observó la aparición de tres fases. De nuevo, sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que a valores bajos de pH, los grupos protectores en el anillo de glucopiranosilo pueden escindirse, de manera que el producto intermedio desprotegido puede formar una fase adicional. A valores de pH por encima de los preferidos, se descubrió que la separación de fases era difícil o imposible debido a la formación de emulsiones.

El valor de pH puede medirse en la fase orgánica empleando métodos bien conocidos por el químico, tales como electrodos de pH e indicadores de pH, incluyendo papeles indicadores y barras de ensayo. Preferiblemente, el valor de pH se mide a una temperatura dada de la fase orgánica, más preferiblemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 40°C, aún más preferiblemente entre aproximadamente 10°C y 30°C, por ejemplo a la temperatura ambiente (de aproximadamente 20 a 25°C). El valor de pH puede medirse en la fase orgánica después de la separación de las fases, por ejemplo inmediatamente después de la separación o varias horas más tarde.

Una concentración preferida del uno o más ácidos, tal como, por ejemplo, ácido cítrico, en la solución acuosa está en el intervalo de 2 a 30% en peso, más preferiblemente de 5 a 20% en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 10% en peso. El volumen de la solución acuosa con respecto al volumen de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (S2) está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 5, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 2, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 1, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a 0,6, por ejemplo aproximadamente 0,4. La solución acuosa puede añadirse a la mezcla de reacción preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50 a 40°C, aún más preferiblemente de aproximadamente -10 a 25°C. La adición de la solución acuosa puede realizarse preferiblemente durante al menos 15 min, aún más preferiblemente 60 min.

Con el fin de conseguir una separación aún mejor de las fases acuosa y orgánica, puede ser ventajoso añadir uno o más disolventes orgánicos adicionales a la mezcla de reacción en esta etapa de reacción o durante las etapas de reacción previas (S1) o (S2). Los disolventes orgánicos adicionales preferidos pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, *terc*-butilmetil éter, n-heptano, acetona, metiletacetona, metilisobutilcetona, dioxano, tetrahidrofurano, metilciclohexano y hexano. El disolvente orgánico adicional más preferido es 2-metiltetrahidrofurano. La cantidad del disolvente orgánico adicional con respecto a la cantidad total de la fase orgánica de la mezcla de reacción está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2% en peso a 60% en peso, más preferiblemente de 5% en peso a 50% en peso, aún más preferiblemente de 10% en peso a 40% en peso, lo más preferiblemente de 15 a 35% en peso.

Antes de la adición del disolvente orgánico adicional, el volumen de la fase orgánica puede reducirse por destilación de la mezcla de reacción, preferiblemente a presión reducida. La destilación se realiza preferiblemente a una

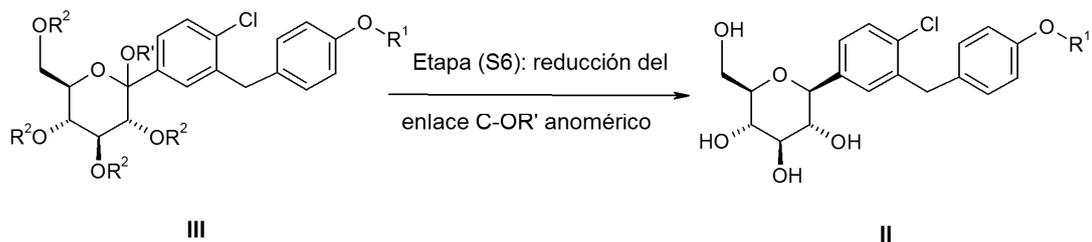
temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 35°C. La mezcla de reacción obtenida después de la realización de la etapa (S3) muestra una fase acuosa y una fase orgánica, por lo que el producto de la reacción de acuerdo con la etapa (S2) se encuentra principalmente en la fase orgánica.

5 En la etapa (S4), la fase orgánica que comprende el aducto obtenido en la etapa (S2) se separa de la fase acuosa. Los métodos para la separación de fases líquidas son bien conocidos por un experto en la materia. La separación de las fases se realiza preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a 50°C, más preferiblemente de aproximadamente 0 a 30°C. La fase orgánica obtenida comprende la mayor parte del aducto obtenido en la etapa (S2). La fase acuosa puede lavarse una o más veces con un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos y las fases orgánicas pueden combinarse. Los disolventes orgánicos preferidos se han descrito anteriormente con respecto a las etapas (S1), (S2) y (S3). Antes de realizar la siguiente etapa de reacción, preferiblemente se retira por destilación un volumen parcial del uno o más disolventes orgánicos, preferiblemente a presión reducida. La destilación se realiza preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 35°C.

15 En la etapa (S5), el aducto obtenido en la etapa (S4) se hace reaccionar con agua o un alcohol R'-OH, donde R' representa alquilo C₁₋₆, o una mezcla de los mismos en presencia de uno o más ácidos. El alcohol R'-OH se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, n-butanol, *terc*-butanol o mezclas de los mismos. El alcohol preferido es metanol. El alcohol se emplea preferiblemente en una cantidad que supera una cantidad equimolar, de tal forma que también sirve como disolvente. En principio, todos los ácidos inorgánicos u orgánicos pueden usarse en la etapa de reacción. Con la adición del uno o más ácidos, se obtiene preferiblemente un pH por debajo de aproximadamente 7. Un intervalo de pH preferido es de 0 a 7, más preferiblemente de 0 a 4, lo más preferiblemente de 1 a 2. El ácido se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico. Un ácido más preferido es ácido clorhídrico que puede emplearse, por ejemplo, en forma de una solución de HCl en etanol, HCl en propanol o HCl en dioxano. Como alternativa, puede usarse gas HCl. Una temperatura de reacción preferida está en el intervalo de -50 a 50°C, más preferiblemente de 0 a 30°C, lo más preferiblemente de 15 a 25°C. Una conversión completa en el producto de la fórmula III se consigue ventajosamente por una destilación posterior, preferiblemente a presión reducida y preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 35°C. Se descubrió que se mejoraba la conversión completa cuando se añadía a la mezcla de reacción una cantidad adicional del alcohol R'-OH durante la destilación. La reacción se completa preferiblemente en 120 min. La reacción puede controlarse, por ejemplo, por HPLC. Después de que se complete la reacción, el ácido restante de la mezcla de reacción se neutraliza preferiblemente de forma parcial o total mediante la adición de una o más bases. Un pH preferido después de la adición de la base está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a 6. Son bases preferidas, por ejemplo, trietilamina, amoniaco, trimetilamina, n-alquilaminas (tales como, por ejemplo, metilamina, etilamina), diisopropiletilamina (DIPEA), carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, etanolamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Trietilamina es la base más preferida. Preferiblemente, se retira por destilación una cantidad parcial o total del disolvente, preferiblemente a presión reducida. Ventajosamente, se añade un disolvente o una mezcla de disolventes y al menos se retira parcialmente de nuevo. La adición del disolvente con la posterior destilación pueden repetirse una o más veces con el fin de reducir el contenido de agua de la mezcla de reacción. El disolvente se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y dioxano. Finalmente, puede añadirse otro disolvente o mezcla de disolventes. Un disolvente preferido se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de metileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano, N,N'-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y *terc*-butilmetil éter. Un disolvente preferido es diclorometano. Ventajosamente, se determina el contenido de agua de la mezcla de reacción resultante, por ejemplo, por titulación de Karl-Fischer, GC, RMN, IR o NIR. El contenido de agua de la mezcla de reacción resultante está preferiblemente por debajo de 5000 ppm, más preferiblemente por debajo de 2000 ppm.

50 El derivado de glucosa de fórmula II puede sintetizarse por la etapa (S6) que es una reducción del enlace carbono-oxígeno anomérico del compuesto III (Esquema 2).

Esquema 2: Reducción del compuesto III



R', R¹ y R² son como se han definido anteriormente en la presente memoria. Un significado preferido de R² es hidrógeno o tri-(alquil C₁₋₃)sililo, tal como trimetilsililo. R' significa preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular metilo o etilo.

5 En la etapa (S6), la reducción puede realizarse con uno o más agentes reductores en presencia de uno o más ácidos de Lewis o sin un ácido de Lewis. Agentes reductores adecuados incluyen, por ejemplo, silanos (tales como, por ejemplo, trietilsilano, 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (TMDS), tripropilsilano, triisopropilsilano (TIPS), difenilsilano), complejos de borano (tales como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico (NaCNBH₃), borohidruro de cinc) o hidruros de aluminio (tales como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio y triisopropilaluminio (Li(iPr)₃AlH)). Un agente reductor preferido es trietilsilano. La cantidad del agente reductor con respecto al compuesto de la fórmula III está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 5 mol, más preferiblemente de aproximadamente 2 a 4 mol, lo más preferiblemente de aproximadamente 2,7 mol. Son ácidos de Lewis adecuados, por ejemplo, cloruro de aluminio, eterato de trifluoruro de boro, triflato de trimetilsililo, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, triflato de escandio, yoduro de cinc o triflato de cobre (II). Un ácido de Lewis preferido es cloruro de aluminio. La cantidad del ácido de Lewis con respecto al compuesto de la fórmula III está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 5 mol, más preferiblemente de aproximadamente 2 a 4 mol, lo más preferiblemente de aproximadamente 2,1 mol. La reacción se realiza en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. Son disolventes preferidos, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, propionitrilo, tetrahidrofurano o dioxano. Son disolventes preferidos acetonitrilo, cloruro de metileno y mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción preferidas están entre aproximadamente -50°C y 50°C, más preferiblemente entre aproximadamente 0 y 30°C, lo más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 20°C. Preferiblemente, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (S4) se añade a una mezcla del uno o más ácidos de Lewis, el uno o más disolventes orgánicos y el uno o más agentes reductores. La adición de los componentes de reacción se realiza preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 15 a 600 min, más preferiblemente en un intervalo comprendido entre 45 y 120 min. La mezcla de reacción preferiblemente se agita, por ejemplo, durante aproximadamente 0 a 600 min, más preferiblemente durante aproximadamente 30 a 120 min a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -80 a 50°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 35°C, lo más preferiblemente de aproximadamente 15 a 25°C.

30 Como alternativa, en la etapa (S6) puede usarse hidrógeno como agente reductor. Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio sobre carbón activado, níquel Raney, óxido de platino u óxido de paladio. Las condiciones de reacción y disolventes adecuados en una hidrogenación son conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, son disolventes adecuados tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, etanol, agua o ácido acético, las temperaturas de reacción adecuadas están en el intervalo de aproximadamente -40°C a 100°C y las presiones de hidrógeno adecuadas están en el intervalo de aproximadamente 1 a 10 Torr.

Las etapas de síntesis por reducción anteriores se realizan preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Argón y nitrógeno son gases inertes preferidos.

40 Después de que se complete la reacción, se añade agua a la mezcla de reacción. Durante la adición, la temperatura interna está preferiblemente en el intervalo de 20 a 40°C. Un intervalo de tiempo preferido para la adición es preferiblemente de 15 a 120 min. En lugar de agua, puede añadirse una solución acuosa. Son soluciones acuosas adecuadas, por ejemplo, soluciones de sal tales como solución de cloruro sódico (salmuera), solución de cloruro potásico, solución de NaHCO₃, solución de Na₂CO₃ o solución de K₂CO₃. Como alternativa, pueden emplearse soluciones tamponantes acuosas, tales como soluciones de cloruro de amonio, ácido/acetato acético, KH₂PO₄/Na₂HPO₄, TRIS (Tris(hidroximetil)-aminometano), HEPES (ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-etanosulfónico).

45 De acuerdo con una realización preferida, la reacción se destila parcialmente, a presión reducida o a presión atmosférica y a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 35°C, más preferiblemente por debajo de, o igual a, aproximadamente 55°C.

Después, la mezcla de reacción se enfría de aproximadamente 30 a 35°C y la fase acuosa y la fase orgánica se separan. La fase acuosa puede lavarse una o más veces con un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos y las fases orgánicas pueden combinarse.

5 Ventajosamente, a la fase orgánica se le añade un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos y parte o toda la cantidad de los disolventes se retira por destilación, preferiblemente a presión reducida y a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 35°C, más preferiblemente por debajo de, o igual a, aproximadamente 40 a 50. Son disolventes adecuados tolueno, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de etilo, *terc*-butilmetil éter, n-heptano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, metilciclohexano, hexano, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es tolueno.

10 El producto puede obtenerse por cristalización, por ejemplo, como se describe en el documento WO 2006/117359, o como se describe en lo sucesivo en la presente memoria.

15 Como alternativa, en una etapa adicional antes de la cristalización, a la fase orgánica se le añade un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 40 a 50°C. Son disolventes adecuados acetonitrilo, propionitrilo, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de etilo, *terc*-butilmetil éter, n-heptano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, metilciclohexano, hexano, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es acetonitrilo.

20 Después, el porcentaje de acetonitrilo en la fase orgánica se determina por tecnología GC (cromatografía de gases). El porcentaje de acetonitrilo está en un intervalo de aproximadamente 10 a 40%, preferiblemente entre aproximadamente 20 y 30%.

Después, se añaden cristales de siembra a la fase orgánica a una intervalo de temperaturas de aproximadamente 40 a 48°C, preferiblemente a aproximadamente 45°C. Ventajosamente, la agitación se continúa a este intervalo de temperaturas durante aproximadamente 10 a 240 min, más preferiblemente durante 15 a 120 min.

25 Después, la fase orgánica se enfría de un intervalo de temperaturas de aproximadamente 40 a 48°C a un intervalo de temperaturas de aproximadamente 15 a 20°C en un intervalo de tiempo de 30 a 120 min, preferiblemente de aproximadamente 60 min.

30 Después, a la fase orgánica se le añade agua o una solución acuosa. La adición de agua o de la solución acuosa se realiza preferiblemente en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 15 a 25°C, preferiblemente a 20°C. Además, la adición se realiza preferiblemente a un intervalo de aproximadamente 30 a 120 min, preferiblemente de aproximadamente 60 min. Son soluciones acuosas adecuadas, por ejemplo, soluciones de sal tales como solución de cloruro sódico (salmuera), solución de cloruro potásico, solución de NaHCO₃, solución de Na₂CO₃, solución de K₂CO₃ o solución tamponante acuosa. Son soluciones tamponantes acuosas, por ejemplo, soluciones de cloruro de amonio, ácido/acetato acético, KH₂PO₄/Na₂HPO₄, TRIS (Tris(hidroxiometil)-aminometano), HEPES (ácido 2-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil)-etanosulfónico).

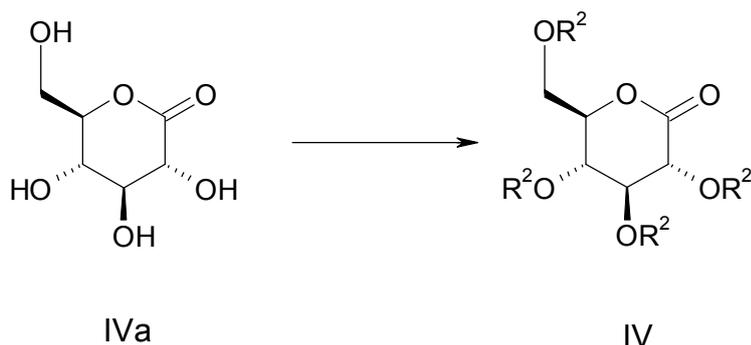
35 Después, preferiblemente, la mezcla se enfría a un intervalo de temperaturas de aproximadamente 0 a 5°C en un intervalo de tiempo de aproximadamente 45 a 120 min, preferiblemente de aproximadamente 60 min. Después, preferiblemente, la mezcla continúa en agitación durante aproximadamente 3 a 24 h, preferiblemente durante aproximadamente 12 h, a un intervalo de temperaturas de aproximadamente 0 a 5°C.

40 Después, el producto se recoge usando técnicas de filtración o centrifugación adecuadas y después el producto recogido se lava con un disolvente orgánico. Son disolventes adecuados acetonitrilo, propionitrilo, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de etilo, *terc*-butilmetil éter, n-heptano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, metilciclohexano, hexano, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es tolueno.

45 Ventajosamente, el producto aislado se seca después usando un equipo de secado adecuado en un intervalo de tiempo de aproximadamente 1 a 192 h, preferiblemente de aproximadamente 5 a 96 h a temperaturas de aproximadamente 20 a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 20 a 70°C. El secado se realiza preferiblemente a presión reducida y en una atmósfera de gas inerte. Argón y nitrógeno son gases inertes preferidos.

50 La gluconolactona de la fórmula IV puede sintetizarse partiendo de ácido D-(+)-glucónico-delta-lactona de la fórmula IVa (Esquema 3).

Esquema 3: Síntesis de la gluconolactona IV

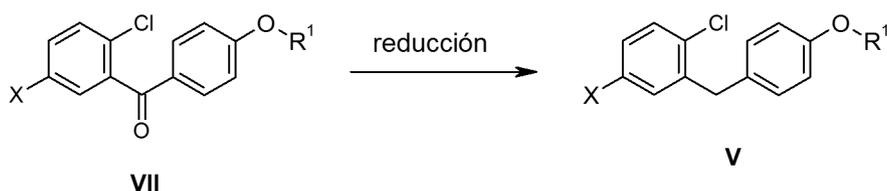


5 Métodos para la transformación de ácido D-(+)-glucónico-delta-lactona de la fórmula IVa para producir la gluconolactona deseada de la fórmula IV, en la que R² es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, son bien conocidos para un experto en la materia. En lo que sigue se describe con detalle un método preferido en el que R² representa trimetilsililo.

Una suspensión de ácido D-(+)-glucónico-delta-lactona de la fórmula IV en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, una o más bases y uno o más catalizadores se trata con uno o más agentes sililantes. Son disolventes orgánicos preferidos tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o también *tert*-butilmetil éter (TBME), éter dietílico, heptano, tolueno, benceno o mezclas de los mismos. Son bases preferidas 4-metilmorfolina, diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), NaHCO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH, NaOH. Son catalizadores preferidos 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina. Son agentes sililantes preferidos clorotrimetilsilano, hexametildisilazano, bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsililimidazol, trimetilsilildimetildiamina, N,N'-bistrimetilsililurea o mezclas de los mismos. La base se emplea preferiblemente en un exceso molar, más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 4 a 10 mol, lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a 8 mol con respecto al compuesto de partida de la fórmula IV. Una cantidad preferida del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 0,5 mol, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,2 mol con respecto al compuesto de partida de la fórmula IV. Con respecto al agente sililante, una cantidad preferida está en el intervalo de aproximadamente 4 a 10 mol con respecto al compuesto de partida de la fórmula IV. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -50 a 100°C, más preferiblemente de aproximadamente -10 a 30°C. La adición del agente sililante se realiza preferiblemente en un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a 6 horas. Después de que se complete la adición, la mezcla de reacción se agita, preferiblemente durante aproximadamente 1 a 6 horas a una temperatura de aproximadamente -50 a 100°C, más preferiblemente de aproximadamente -10 a 30°C, en particular de 0 a 20°C. La conversión puede controlarse por métodos conocidos, tales como análisis por HPLC, GC, RMN, IR. Después, se añade un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos y la mezcla se enfría, preferiblemente de aproximadamente 0 a 10°C. Son disolventes orgánicos preferidos n-heptano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, *tert*-butilmetil éter, éter dietílico, tolueno, benceno, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de etilo. Después, se añade agua o una solución acuosa, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 0-10°C. La solución acuosa puede comprender una sal, tal como solución de cloruro sódico, cloruro potásico, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, o un sistema tampón, tal como cloruro de amonio, ácido acético, acetato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, TRIS (Tris(hidroximetil)-aminometano), HEPES (ácido 2-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil)-etanosulfónico). Después de que se complete la adición, la mezcla puede continuar en agitación, preferiblemente a una temperatura interna en un intervalo de aproximadamente -50 a 100°C, más preferiblemente de aproximadamente 0 a 35°C. Después de interrumpir la agitación, las fases se separan y la capa orgánica se lava sucesivamente una o más veces con agua o una solución acuosa como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Después, el disolvente orgánico se retira por destilación, preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 40°C, en particular a presión reducida. Al residuo se le añaden uno o más disolventes orgánicos. Son disolventes orgánicos preferidos n-heptano, metilciclohexano, *tert*-butilmetil éter, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, tolueno y benceno. La solución resultante puede filtrarse. Después, el disolvente se retira por destilación, preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 40°C, preferiblemente a presión reducida. El contenido de agua del residuo puede determinarse por análisis de Karl-Fischer, GC, RMN o IR. El producto se obtiene forma de un aceite.

El compuesto de la fórmula V puede sintetizarse partiendo de la cetona de la fórmula VII mediante una reducción (Esquema 4).

45 Esquema 4: Síntesis del compuesto de la fórmula V

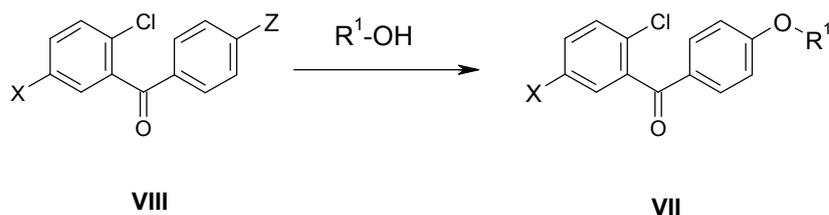


Los métodos para la reducción de una cetona de la fórmula VII para producir el compuesto deseado de la fórmula V, en la que X es Br, I o triflato y R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, son bien conocidos por un experto en la materia. En lo siguiente, se describe con detalle un método preferido en el que X representa yodo.

A una solución de la cetona de la fórmula VII y un ácido de Lewis en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos se le añade un agente reductor. Son agentes reductores adecuados, por ejemplo, silanos, tales como 1,1,3,3-tetrametildisiloxano, trietilsilano y triisopropilsilano, o borohidruros, tales como NaBH₄, o hidruros de aluminio, tales como LiAlH₄. Son ácidos de Lewis preferidos cloruro de aluminio, BF₃*OEt₂, tris(pentafluorofenil)-borano, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o InCl₃. Son disolventes orgánicos adecuados, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano, tolueno, benceno, hexano, acetonitrilo y mezclas de los mismos, lo más preferiblemente tolueno. La temperatura de reacción está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente -30 a 80°C, preferiblemente de 10 a 30°C, aún más preferiblemente de aproximadamente 0 a 25°C. La cantidad del agente reductor, así como la cantidad del ácido de Lewis, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 2 mol, más preferiblemente de aproximadamente 1,2 mol con respecto a la cetona. La adición se realiza preferiblemente dentro de un periodo de aproximadamente 1 a 5 horas, más preferiblemente entre aproximadamente 1 y 2 horas. Después de que se complete la adición, la mezcla se agita preferiblemente durante 1 a 2 horas más. La conversión puede determinarse por análisis de HPLC, GC, RMN o IR. Posteriormente, cualquier exceso del agente reductor preferiblemente se inactiva por métodos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, la mezcla de reacción se trata con una cetona o un alcohol, tal como acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, 2-propanol o n-butanol, y se agita durante aproximadamente 1 a 5 horas, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a 30°C. Cualquier contenido residual del agente reductor puede analizarse por GC, RMN o IR. Es ventajoso incluir una etapa de reacción adicional en la que la mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa. La solución acuosa (intervalo de pH preferido de 1 a 14) puede comprender un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o un sistema tampón tal como cloruro de amonio, ácido/acetato acético, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, TRIS (Tris(hidroximetil)-aminometano), HEPES (ácido 2-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil)-etanosulfónico), o una base tal como NaHCO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH, NaOH. La mezcla de reacción se agita, por ejemplo, durante aproximadamente 30 a 120 min a una temperatura interna de aproximadamente 40 a 60°C. Después de que se complete, las fases se separan y una cantidad parcial o total de disolvente orgánico se retira por destilación de la fase orgánica, preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 80°C, preferiblemente a presión reducida. El producto de la fórmula V puede obtenerse por cristalización. Para esto, al residuo se le añade un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 a 80°C. Se prefiere una mezcla de tolueno y etanol, en la que la relación en peso preferida es de aproximadamente 1:1 a 1:20, más preferiblemente de aproximadamente 1:8. El tolueno puede estar sustituido con acetonitrilo, terc-butilmetil éter, n-heptano, benceno, metilciclohexano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo (IPAc), acetato de etilo (EtOAc) o acetato de n-butilo. El etanol puede estar sustituido con 2-propanol, n-butanol, acetona, metiletilcetona, agua o tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se enfría, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a 50°C, más preferiblemente a aproximadamente 20-40°C. Preferiblemente, se añaden cristales seminales que pueden obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con el documento WO 2006/117359. La agitación puede continuarse a esta temperatura, por ejemplo, durante 30 a 60 min. Después, la mezcla puede enfriarse adicionalmente, por ejemplo, de aproximadamente -10°C a 5°C y agitarse durante un tiempo adicional. El producto de la fórmula V puede recogerse, por ejemplo, en un filtro o sobre una centrifuga, y lavarse con un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como etanol. El producto puede secarse, preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 60°C, más preferiblemente de aproximadamente 40°C, y a presión reducida.

La cetona de la fórmula VII puede sintetizarse partiendo de la cetona de la fórmula VIII (Esquema 5).

Esquema 5: Síntesis de la cetona de la fórmula VII



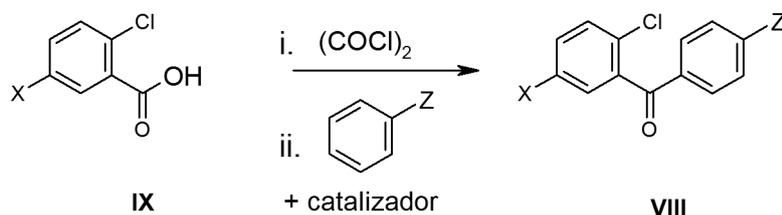
Métodos para el reemplazo, en particular por sustitución nucleófila, del grupo Z por el grupo O-R¹, en el que R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y Z representa preferiblemente flúor, son bien conocidos por un experto en la materia. El grupo X es como se ha definido anteriormente en la presente memoria. En lo siguiente, se describe con detalle un método preferido.

La cetona de la fórmula VIII se hace reaccionar con un alcohol R¹-OH, en el que R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos. La cantidad del alcohol R¹-OH está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 2 mol, más preferiblemente 1,1 mol per mol de la cetona de la fórmula VIII. Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base tal como alcóxidos C₁₋₄ de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos, tri(alquil C₁₋₃)aminas y otras bases orgánicas que contienen N. Son ejemplos de bases preferidas *tert*-butanolato de litio, sódico o potásico, carbonato sódico, potásico o de cesio, hidróxido sódico o potásico, fosfato tripotásico, trietilamina, etildiisopropilamina, bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS), diazabicycloundeceno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o mezclas de los mismos. Las bases más preferidas se seleccionan entre *tert*-butanolato sódico o potásico, hidróxido sódico o potásico, carbonato de cesio, una mezcla de carbonato de cesio y carbonato potásico, o mezclas de los mismos. La cantidad de la base está preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 mol, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 2 mol, en particular aproximadamente 1,2 mol base por mol de intermedio VIII. En caso de que la base sea un carbonato, fosfato o mezclas de los mismos, la cantidad total de la base está más preferiblemente en el intervalo de 2 a 4 mol de base, lo más preferiblemente aproximadamente 3 mol de base por cada mol de compuesto intermedio VIII. Una base más preferida es *tert*-butanolato potásico, por ejemplo en forma de una solución de aproximadamente 10 a 30% en peso en tetrahidrofurano. Son disolventes orgánicos adecuados, por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahydrofurano o dioxano. Un periodo de tiempo preferido para la adición de los reactivos es de aproximadamente 1 a 20 horas, preferiblemente de 2,5 a 6,5 horas. Una temperatura preferida durante la adición de los reactivos está en el intervalo de aproximadamente -20 a 70°C, más preferiblemente de aproximadamente 15 a 25°C. Después de que se complete la adición, la mezcla se agita preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 5 a 500 min a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a 70°C, más preferiblemente de aproximadamente 15 a 25°C. La reacción puede controlarse, por ejemplo, por análisis por HPLC, RMN o IR. Después, se añade agua o una solución acuosa. La solución acuosa puede comprender un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o un sistema tampón tal como cloruro de amonio, ácido/acetato acético, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, TRIS (Tris(hidroxi metil)-aminometano), HEPES (ácido 2-(4-(2-hidroxi etil)-1-piperazinil)-etanosulfónico), o una base, tal como NaHCO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH, NaOH. La mezcla de reacción se agita, por ejemplo, durante aproximadamente 5 a 500 min a una temperatura interna de aproximadamente -20 a 70°C, más preferiblemente de aproximadamente 15-30°C.

Después de que se complete, las fases se separan y una cantidad parcial o total de disolvente orgánico se retira por destilación de la fase orgánica, preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 50°C, preferiblemente a presión reducida. El producto de la fórmula VII puede purificarse adicionalmente y aislarse. Para esto, al residuo se le añade un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 a 50°C. Son disolventes preferidos, por ejemplo, 2-propanol, metanol, etanol, 1-propanol, n-butanol, acetona, metiletilcetona, acetato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, *tert*-butilmetil éter, n-heptano, metilciclohexano, 2-metiltetrahydrofurano, acetonitrilo, agua, tolueno, tetrahydrofurano, dioxano, cloruro de metileno, N-metilpirrolidona, N,N'-dimetilformamida o mezclas de los mismos. La mezcla de reacción se enfría, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -25 a 40°C, más preferiblemente de aproximadamente -5 a 5°C. La refrigeración puede realizarse durante un periodo de aproximadamente 0,1 a 20 horas. El producto de la fórmula VII puede recogerse, por ejemplo, sobre un filtro o sobre una centrifuga, y lavarse con un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, tal como 2-propanol y/o *tert*-butilmetil éter. Otros disolventes adecuados se han descrito anteriormente en la presente memoria. El producto puede secarse, preferiblemente a una temperatura por debajo de, o igual a, aproximadamente 70°C, más preferiblemente de aproximadamente 45°C, y a presión reducida.

La cetona de la fórmula VIII puede sintetizarse partiendo del derivado de ácido benzoico de la fórmula IX (Esquema 6).

Esquema 5: Síntesis de la cetona de la fórmula VIII



5 Partiendo del derivado de ácido benzoico de la fórmula IX en la que X representa Br, I o triflato, preferiblemente yodo, se obtiene ventajosamente el ácido cloro-benzoico correspondiente por reacción con cloruro de oxalilo. Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador, tal como dimetilformamida. Las condiciones de reacción y los disolventes son bien conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, puede tomarse como disolvente fluorobenceno en la primera etapa de reacción i.) que después forma el reactivo (Z representa flúor) en la segunda etapa de reacción ii.).

10 La segunda etapa de reacción ii.) puede caracterizarse como acilación de Friedel-Crafts o de tipo Friedel-Crafts, un método bien conocido en la síntesis orgánica. En esencia, el ácido clorobenzoico XII se puede reemplazar por otros derivados de ácido benzoico tales como, por ejemplo, anhídridos de benzoilo, ésteres o benzonitrilos. Esta reacción se realiza ventajosamente en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, $AlCl_3$, $FeCl_3$, yodo, hierro, $ZnCl_2$, ácido sulfúrico o ácido trifluorometanosulfónico, todos los cuales se utilizan en cantidades catalíticas o hasta 15 estequiométricas. Un catalizador preferido es $AlCl_3$. La reacción se puede efectuar con o sin disolventes adicionales. Son disolventes adicionales hidrocarburos clorados tales como, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, o hidrocarburos tales como hexano o mezclas de los mismos. De acuerdo con una realización preferida, la reacción se realiza utilizando un exceso del fluorobenceno que sirve adicionalmente como disolvente. Las temperaturas preferidas durante la reacción varían de -30 a $140^\circ C$, preferiblemente de 15 a $60^\circ C$. Después de que se complete la 20 reacción, la mezcla de reacción puede enfriarse bruscamente con agua. Preferiblemente, se separan los disolventes orgánicos. El intermedio VIII puede aislarse, preferiblemente por cristalización, por ejemplo en agua, alcanos C_{1-3} y mezclas de los mismos, tales como agua/2-propanol.

25 Además, los compuestos y productos intermedios obtenidos se pueden resolver en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria. Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden separarse en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo pueden separarse en sus enantiómeros.

30 Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* se pueden resolver por cromatografía en sus isómeros *cis* y *trans*, los compuestos y productos intermedios obtenidos que se producen en forma de racematos se pueden separar por métodos conocidos *per se* (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas, y compuestos o productos intermedios con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden resolver en sus diastereoisómeros basándose en sus diferencias físico-químicas utilizando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y, si estos compuestos se obtienen en forma racémica, se pueden resolver posteriormente en los enantiómeros como se ha mencionado anteriormente.

35 Los enantiómeros se separan preferiblemente mediante separación en columna sobre fases quirales, o mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, o haciéndolos reaccionar con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas con el compuesto racémico, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separando la mezcla diastereomérica de las sales o derivados obtenida de esta manera, por ejemplo, basándose en sus diferencias en solubilidad, mientras que los antípodas 40 libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoméricos puros mediante la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos de uso común son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*o*-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Un alcohol ópticamente activo puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y un grupo acilo ópticamente activo en amidas puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-metiloxicarbonilo.

45 Además, los compuestos y productos intermedios de la presente invención se pueden convertir en sus sales, particularmente para uso farmacéutico en las sales fisiológicamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para este fin incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido

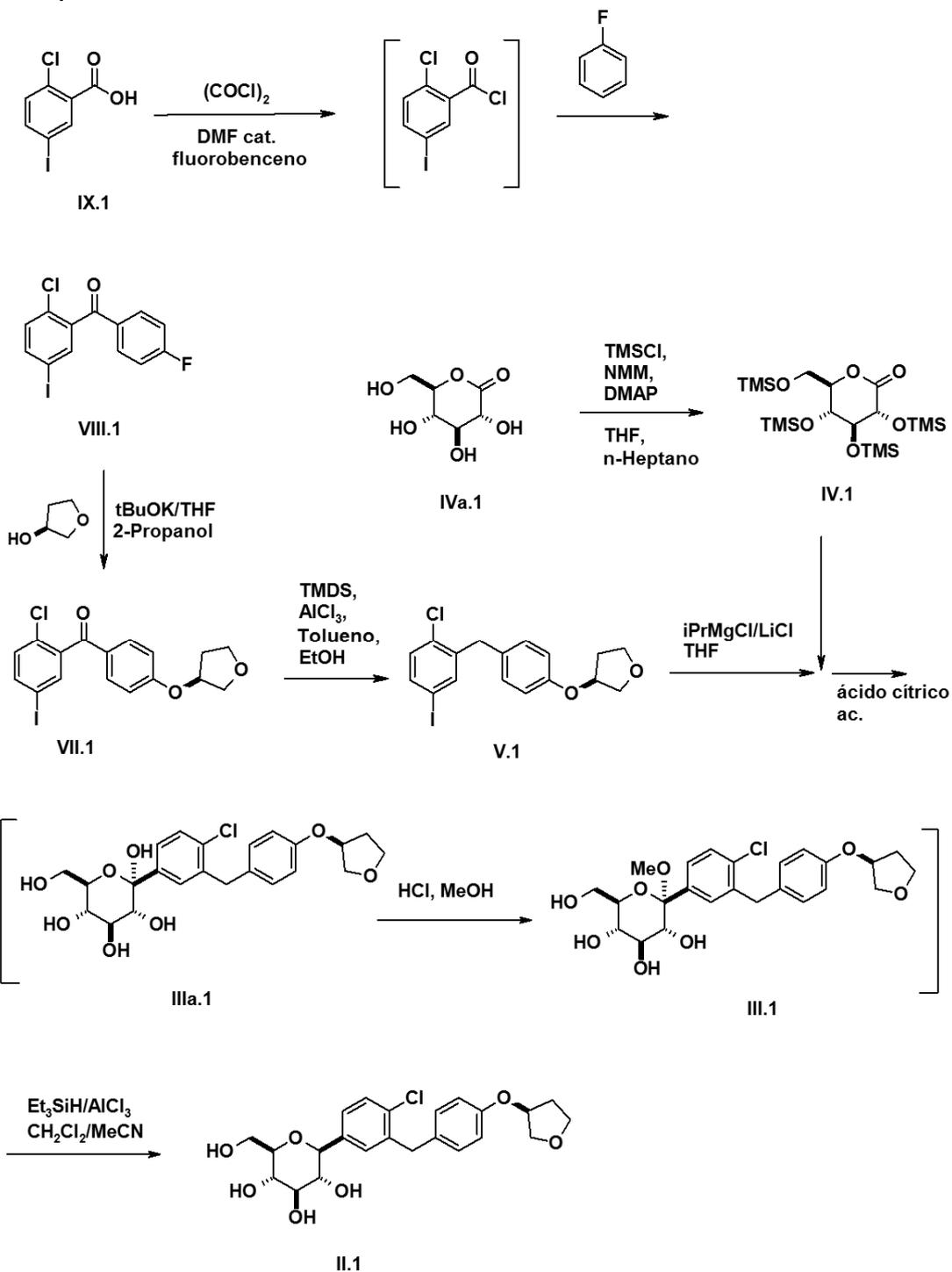
sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden obtenerse ventajosamente usando los métodos descritos en los ejemplos que se muestran a continuación, que también pueden combinarse para este fin con métodos conocidos por el experto a partir de la bibliografía, por ejemplo, particularmente, los métodos descritos en los documentos WO 2006/120208, WO 2006/117359 y WO 2005/092877.

En el texto anterior y siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en cada caso en las fórmulas estructurales. Los Ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla. La expresión "temperatura ambiente" significa una temperatura de aproximadamente 20°C.

10	GC	cromatografía de gases
	h	horas
	i-Pr	iso-propilo
	Me	metilo
	min	minutos
15	THF	tetrahidrofurano

Procesos Experimentales:



Ejemplo 1: Síntesis del fluoruro VIII.1

- 5 Se añade cloruro de oxalilo (176 kg; 1386 mol; 1,14 equiv.) a una mezcla de ácido 2-cloro-5-yodobenzoico (343 kg; 1214 mol) (compuesto IX.1), fluorobenceno (858 kg) y N,N-dimetilformamida (2 kg) durante 3 horas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a 30°C (formación de gas). Después de que se complete la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas más a una temperatura de aproximadamente 25 a 30°C. El disolvente (291 kg) se retira por destilación a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C (p = 200 mbar).

Después, la solución de reacción (911 kg) se añade a cloruro de aluminio AlCl_3 (181 kg) y fluorobenceno (192 kg) a una temperatura comprendida entre aproximadamente 25 y 30°C durante 2 horas. La solución de reacción se agita a la misma temperatura durante aproximadamente una hora más. Después, la mezcla de reacción se añade a una cantidad de 570 kg de agua dentro de aproximadamente 2 horas a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 y 30°C y se agita durante una hora más. Después de la separación de las fases, la fase orgánica (1200 kg) se separa en dos mitades (de 600 kg cada una). La primera mitad del disolvente de la fase orgánica (172 kg) se retira por destilación a una temperatura de aproximadamente 40 a 50°C ($p = 200$ mbar). Después, se añade 2-propanol (640 kg). La solución se calienta a aproximadamente 50°C y después se filtra a través de un cartucho de carbón activado (filtración limpia). El cartucho puede cambiarse durante la filtración y lavarse con una mezcla de fluorobenceno/2-propanol (1:4; 40 kg) después de la filtración. El disolvente (721 kg) se retira por destilación a una temperatura de aproximadamente 40 a 50°C y $p = 200$ mbar. Después, se añade 2-propanol (240 kg) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 a 50°C. Si el contenido de fluorobenceno es mayor de 1%, determinado por GC, se retiran por destilación otros 140 kg de disolvente y se añade 2-propanol (140 kg). Después, la solución se enfría de aproximadamente 50°C a 40°C durante una hora y se añaden cristales seminales (50 g). La solución se enfría adicionalmente de aproximadamente 40°C a 20°C durante 2 horas. Se añade agua (450 kg) a aproximadamente 20°C durante 1 hora y la suspensión se agita a aproximadamente 20°C durante una hora más antes de que la suspensión se filtre. La torta de filtro se lava con 2-propanol/agua (1:1; 800 kg). El producto se seca hasta que se obtiene un nivel de agua de <0,06% p/p. La segunda mitad de la fase orgánica se procesa de igual forma. Se obtienen un total de 410 kg (rendimiento de 94%) de producto que tiene un aspecto cristalino de color blanquecino. La identidad del producto se determina por espectrometría de infrarrojos.

Ejemplo 2: Síntesis de la cetona VII.1

A una solución del fluoruro VIII.1 (208 kg), tetrahidrofurano (407 kg) y (S)-3-hidroxitetrahidrofurano (56 kg) se le añade una solución de *tert*-butanolato potásico (al 20%) en tetrahidrofurano (388 kg) durante 3 h a una temperatura de 16 a 25°C. Después de que se complete la adición, la mezcla se agita durante 60 min a una temperatura de 20°C. Después, la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Se añade agua (355 kg) durante 20 min a una temperatura de 21°C (inactivación acuosa). La mezcla de reacción se agita durante 30 min (temperatura: 20°C). La agitación se detiene y la mezcla se deja en reposo durante 60 min (temperatura: 20°C). Las fases se separan y el disolvente se retira por destilación de la fase orgánica a una temperatura de 19 a 45°C a presión reducida. Al residuo se le añade 2-propanol (703 kg) a una temperatura de 40 a 46°C y el disolvente se retira por destilación a una temperatura de 41 a 50°C a presión reducida. Al residuo se le añade 2-propanol (162 kg) a una temperatura de 47°C y el disolvente se retira por destilación a una temperatura de 40 a 47°C a presión reducida. Después, la mezcla se enfría a 0°C durante 1 h y 55 min. El producto se recoge en una centrífuga, se lava con una mezcla de 2-propanol (158 kg) y posteriormente con *tert*-butilmetil éter (88 kg) y se seca de 19 a 43°C a presión reducida. Se obtienen 227 kg (91,8%) de producto en forma de un sólido incoloro. La identidad del producto se determina por espectrometría de infrarrojos.

Ejemplo 3: Síntesis del yoduro V.1

A una solución de la cetona VII.1 (217,4 kg) y cloruro de aluminio (AlCl_3 ; 81,5 kg) en tolueno (366,8 kg) se le añade 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (TMDS, 82,5 kg) durante 1 h y 30 min (temperatura: 18-26°C). Después de que se complete la adición, la mezcla se agita durante 1 h más a una temperatura de 24°C. Después, la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Posteriormente, la mezcla de reacción se trata con acetona (15,0 kg), se agita durante 1 h y 5 min a una temperatura de 27°C y el contenido de TMDS residual se analiza por GC. Después, a la mezcla de reacción se le añade una mezcla de agua (573 kg) y HCl concentrado (34 kg) a una temperatura de 20 a 51°C (inactivación acuosa). La mezcla de reacción se agita durante 30 min (temperatura: 51°C). La agitación se detiene y la mezcla se deja en reposo durante 20 min (temperatura: 52°C). Las fases se separan y el disolvente se retira por destilación de la fase orgánica a una temperatura de 53-73°C a presión reducida. Al residuo se le añaden tolueno (52,8 kg) y etanol (435,7 kg) a una temperatura de 61 a 70°C. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura de 36°C y se añaden cristales seminales (0,25 kg). La agitación se continúa a esta temperatura durante 35 min. Después, la mezcla se enfría de 0 a 5°C y se agita durante 30 min más. El producto se recoge en una centrífuga, se lava con etanol (157 kg) y se seca de 15 a 37°C a presión reducida. Se obtienen 181 kg (82,6%) de producto en forma de un sólido incoloro. La identidad del producto se determina por el tiempo de retención de HPLC.

Ejemplo 4: Síntesis de la lactona IV.1

Una suspensión de ácido D-(+)-glucónico-delta-lactona IVa.1 (42,0 kg), tetrahidrofurano (277,2 kg), 4-metilmorfolina (NMM; 152,4 kg) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 1,44 kg) se trata con clorotrimetilsilano (TMSCl; 130,8 kg) durante 50 min de 13 a 19°C. Después de que se complete la adición, la agitación se continúa durante 1 h y 30 min de 20 a 22°C y la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Después, se añade n-heptano (216,4 kg) y la mezcla se enfría a 5°C. Se añade agua (143 kg) de 3 a 5°C durante 15 min. Después de que se complete la adición, la

- mezcla se calienta a 15°C y se agita durante 15 min. El agitador se detiene y la mezcla se deja en reposo durante 15 min. Después, las fases se separan y la capa orgánica se lava sucesivamente dos veces con agua (143 kg cada vez). Después, el disolvente se retira por destilación a 38°C a presión reducida y al residuo se le añade n-heptano (130 kg). La solución resultante se filtra y el filtro se aclara con n-heptano (63 kg) (la solución de filtro y la solución de producto se combinan). Después, el disolvente se retira por destilación de 39 a 40°C a presión reducida. El contenido de agua del residuo se determina por análisis de Karl-Fischer (resultado: 0,0%). Se obtienen 112,4 kg del producto en forma de un aceite (que contiene n-heptano residual, lo cual explica el rendimiento >100%). La identidad del producto se determina por espectrometría de infrarrojos.

Ejemplo 5a: Síntesis del glucósido II.1

- 10 A una solución del yoduro V.1 (267 kg) en tetrahidrofurano (429 kg) se le añade solución de Turbogrignard (solución de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio, iPrMgCl al 14% en peso en THF, relación molar LiCl:iPrMgCl = 0,9 - 1,1 mol/mol) (472 kg) a una temperatura de -21 a -15°C durante 1 h y 50 min. Después de que se complete la adición, la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Se determina que la reacción se ha completado cuando el área del pico que corresponde al yoduro V.1 es menor de 5,0% del área total de los dos picos, el yoduro V.1 y el compuesto desyodo correspondiente del yoduro V.1. Si la reacción no se ha completado, se añade más cantidad de solución de Turbogrignard hasta que se cumple el criterio. En este caso particular, el resultado es 3,45%. Después, se añade la lactona IV.1 (320 kg) a una temperatura de -25 a -18°C durante 1 h y 25 min. La mezcla resultante se agita durante 1 h y 30 min de -13 a -18°C. Después de que se complete, la conversión se determina mediante análisis por HPLC (para información). Después de que se complete, se añade una solución de ácido cítrico en agua (938 l; concentración: 10% en peso) a la mezcla de reacción de un volumen de aproximadamente 2500 l de -13 a 19°C durante 1 h y 25 min.

- 25 El disolvente se retira parcialmente por destilación de la mezcla de reacción (volumen residual: 1816-1905 l) de 20 a 30°C a presión reducida y se añade 2-metiltetrahidrofurano (532 kg). Después, el agitador se detiene y las fases se separan a 29°C. Después de la separación de las fases, el valor del pH de la fase orgánica se mide con un electrodo de pH (Mettler Toledo MT HA 405 DPA SC) o, como alternativa, con un papel indicador de pH (tal como pH-Fix 0-14, Macherey and Nagel). El valor de pH medido es de 2 a 3. Después, el disolvente se retira por destilación de la fase orgánica de 30 a 33°C a presión reducida y se añade metanol (1202 kg) seguido de la adición de una solución de HCl 1,25 N en metanol (75 kg) a 20°C (pH = 0). Se consigue la conversión completa en el acetato III.1 por la destilación posterior de 20 a 32°C a presión reducida y adición de metanol (409 kg).

- 30 Se obtiene una reacción completa cuando se cumplen dos criterios:

1) La proporción de la suma del área de HPLC de la forma alfa + forma beta del intermedio III.1 con respecto al área del intermedio IIIa.1 es mayor o igual a 96,0%:4,0%.

2) La proporción del área de HPLC de la forma alfa del intermedio III.1 con respecto a la forma beta de III.1 es mayor o igual a 97,0% a 3,0%.

- 35 En este caso particular, se satisfacen los dos criterios. Se añade trietilamina (14 kg) (pH = 7,4) y el disolvente se retira por destilación a presión reducida, se añade acetonitrilo (835 kg) y se destila adicionalmente a presión reducida. Este procedimiento se repite (adición de acetonitrilo: 694 kg) y a la mezcla resultante se le añade cloruro de metileno (640 kg) para producir una mezcla del acetato III.1 en acetonitrilo y cloruro de metileno. El contenido de agua de la mezcla se determina por titulación de Karl Fischer (resultado: 0,27%).

- 40 Después, la mezcla de reacción se añade durante 1 h y 40 min de 10 a 19°C a una mezcla preformada de AlCl₃ (176 kg), cloruro de metileno (474 kg), acetonitrilo (340 kg) y trietilsilano (205 kg). La mezcla resultante se agita de 18 a 20°C durante 70 min. Después de que se complete la reacción, se añade agua (1263 l) de 20 a 30°C durante 1 h y 30 min y la mezcla se destila parcialmente de 30 a 53°C a presión atmosférica y las fases se separan. Se añade tolueno (698 kg) a la fase orgánica y el disolvente se retira por destilación a presión reducida de 22 a 33°C.
- 45 Después, el producto se cristaliza por la adición de cristales seminales (0,5 kg) a 31°C y se añade agua (267 kg) después de enfriar a 20°C. La mezcla de reacción se enfría a 5°C durante 55 min y se agita de 3 a 5°C durante 12 h. Finalmente, el producto se recoge en una centrifuga en forma de un sólido cristalino incoloro, se lava con tolueno (348 kg) y se seca de 22 a 58°C. Se obtienen 211 kg (73%) de producto. La identidad del producto se determina por el tiempo de retención de HPLC.

Ejemplo 5b: Síntesis del glucósido II.1

A una solución del yoduro V.1 (30 g) en tetrahidrofurano (55 ml) se le añade solución de Turbogrignard (solución de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio, al 14% en peso iPrMgCl en THF, relación molar de LiCl:iPrMgCl = 0,9 -

- 1,1 mol/mol) (53 g) a una temperatura de -14 a -13°C durante 35 min. Después de que se complete la adición, la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Se determina que la reacción se ha completado cuando el área del pico que corresponde al yoduro V.1 es menor de 5,0% del área total de los dos picos, el yoduro V.1 y el compuesto desyodo correspondiente del yoduro V.1. Si la reacción no se ha completado, se añade más cantidad de solución de Turbogignard hasta que se cumple el criterio. En este caso particular, el resultado es 0,35%. Después, se añade la lactona IV.1 (36 g) a una temperatura de -15 a -6°C durante 15 min. La mezcla resultante se agita durante 1 h más de -6 a -7°C. Después de que se complete, la conversión se determina mediante análisis por HPLC (para información). Después de que se complete, a la mezcla de reacción se le añade una solución de ácido cítrico en agua (105 ml; concentración: 10% en peso) de -15 a 10°C durante 30 min.
- 5
- 10 El disolvente se retira parcialmente por destilación de la mezcla de reacción (volumen residual: 200 ml) de 20 a 35°C a presión reducida y se añade 2-metiltetrahidrofurano (71 ml). Después, la mezcla se agita durante 25 min a 30°C. Después, el agitador se detiene y las fases se separan a 30°C. Después de la separación de las fases, el valor del pH de la fase orgánica se mide con un electrodo de pH (Mettler Toledo MT HA 405 DPA SC) o, como alternativa, con un papel indicador de pH (tal como pH-Fix 0-14, Macherey and Nagel). El valor de pH medido es de 3. Después,
- 15 el disolvente se retira por destilación de la fase orgánica a 35°C a presión reducida y se añade metanol (126 ml) seguido de la adición de una solución de HCl 1,25 N en metanol (10,1 ml) a 25°C (pH = 1-2). La conversión completa en el acetato III.1 se consigue por destilación posterior a 35°C a presión reducida y adición de metanol (47 ml).

Se obtiene una reacción completa cuando se cumplen dos criterios:

- 1) La proporción de la suma del área de HPLC de la forma alfa + forma beta del intermedio III.1 con respecto al área del intermedio IIIa.1 es mayor o igual a 96,0%:4,0%. En este caso particular, la proporción es 99,6%:0,43%.
- 2) La proporción del área de HPLC de la forma alfa del intermedio III.1 con respecto a la forma beta de III.1 es mayor o igual a 97,0% a 3,0%. En este caso particular, la proporción es 98,7%:1,3%.
- 20

Se añade trietilamina (2,1 ml) (pH = 9) y el disolvente se retira por destilación a 35°C a presión reducida, se añade acetonitrilo (120 ml) y se destila adicionalmente a presión reducida de 30 a 35°C. Este procedimiento se repite (adición de acetonitrilo: 102 ml) y a la mezcla resultante se le añade cloruro de metileno (55 ml) para producir una mezcla del acetato III.1 en acetonitrilo y cloruro de metileno. El contenido de agua de la mezcla se determina por titulación de Karl Fischer (resultado: 0,04%).

25

Después, la mezcla de reacción se añade durante 1 h y 5 min a 20°C a una mezcla preformada de AlCl₃ (19,8 g), cloruro de metileno (49 ml), acetonitrilo (51 ml) y trietilsilano (23 g). La mezcla resultante se agita de 20 a 30°C durante 60 min. Después de que se complete la reacción, se añade agua (156 ml) a 20°C durante 25 min, la mezcla se destila parcialmente a 55°C a presión atmosférica y las fases se separan a 33°C. La mezcla se calienta a 43°C, se añade tolueno (90 ml) y el disolvente se retira por destilación a presión reducida de 41 a 43°C. Después, se añade acetonitrilo (10 ml) a 41°C y el porcentaje de acetonitrilo se determina por medición de GC. En este caso particular, el porcentaje de acetonitrilo es 27% en peso. Después, el producto se cristaliza por la adición de cristales seminales (0,1 g) a 44°C y la mezcla se agita adicionalmente a 44°C durante 15 min. Después, la mezcla se enfría a 20°C durante 60 min y se añade (142 ml) a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfría de 0 a 5°C durante 60 min y se agita a 3°C durante 16 h. Finalmente, el producto se recoge en un filtro en forma de un sólido cristalino incoloro, se lava con tolueno (80 ml) y se seca de 20 a 70°C. Se obtienen 20,4 g (62,6%) de producto. La identidad del producto se determina por el tiempo de retención de HPLC.

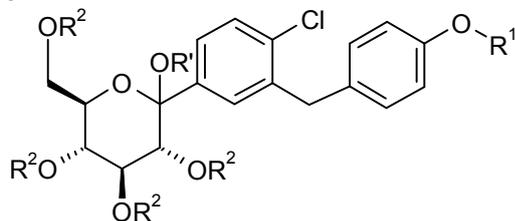
30

35

40

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general III,



III

en la que

R¹ representa alquilo C₁₋₃, ciclobutilo, ciclohexilo, (R)-tetrahidrofuran-3-ilo, (S)-tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; y

R², independientemente de los demás, representa hidrógeno, (alquil C₁₋₈)carbonilo, (alquil C₁₋₈)oxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, fenil-alquilo C₁₋₃, alilo, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, en donde dos grupos R² adyacentes pueden unirse entre sí para formar un grupo de unión SiR^aR^b, CR^aR^b o CR^aOR^b-CR^aOR^b; y

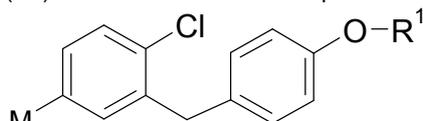
R' representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a, R^b, R^c, independientemente de los demás, representan alquilo C₁₋₄, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃, mientras que los grupos alquilo pueden estar mono- o poli-sustituidos con halógeno;

L1, independientemente de los demás, se seleccionan entre flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄ y nitro; mientras que los grupos fenilo mencionados en la definición de los grupos anteriores pueden estar mono- o poli-sustituidos con L1;

que comprende las etapas (S2), (S3) y (S4):

(S2): hacer reaccionar el compuesto organometálico de la fórmula VI

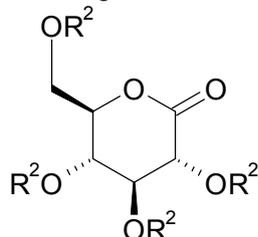


VI

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en esta memoria y M representa Li, Mg o MgQ, en donde Q

representa Cl, Br, I o un resto orgánico;

con una gluconolactona de fórmula general IV



IV

en donde R² es como se ha definido anteriormente en esta memoria,

en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos; y

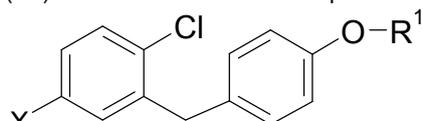
(S3): añadir una solución acuosa que comprende uno o más ácidos, de tal forma que la mezcla de reacción forme una fase acuosa y una fase orgánica, de manera que la fase orgánica tenga un pH en el intervalo de 0 a 7; y

(S4): separar la fase orgánica que comprende el aducto obtenido en la etapa (S2) de la fase acuosa; y

(S5): hacer reaccionar el aducto obtenido con agua o un alcohol R'-OH, en el que R' representa alquilo C₁₋₆, o una mezcla de los mismos, en presencia de uno o más ácidos.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente la etapa (S1):

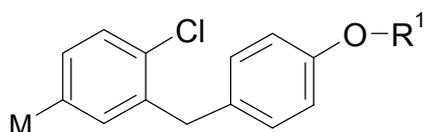
(S1): hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V



V

en la que R¹ es como se ha definido en la reivindicación 1 y X representa Br, I o triflato;

con magnesio, litio, un reactivo de magnesio de Grignard o un compuesto orgánico de litio en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos, produciendo un compuesto organometálico de la fórmula VI



VI

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en esta memoria y M representa Li, Mg o MgQ, en donde Q representa Cl, Br, I o un resto orgánico.

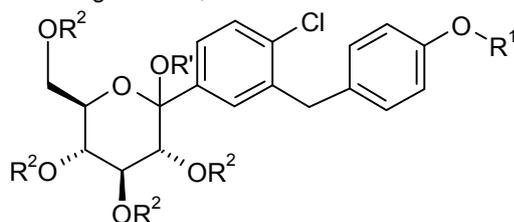
- 5 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en la etapa (S1) el compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con un cloruro o bromuro de alquil C₃₋₄-magnesio.
- 10 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que al principio de, durante o al final de la etapa (S1) y/o al principio de o durante la etapa (S2), a la mezcla de reacción se le añade bromuro de litio y/o cloruro de litio, con lo que la relación molar del cloruro o bromuro de alquil C₃₋₄-magnesio al bromuro de litio y/o cloruro de litio está en el intervalo de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:1.
- 15 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que la cantidad del magnesio, litio, un reactivo de Grignard de magnesio o un compuesto orgánico de litio con relación al compuesto de la fórmula V está en el intervalo de 0,5 a 2 moles, preferiblemente equimolar.
- 20 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que los disolventes se seleccionan del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *terc.*-butilmetiléter, dietiléter, heptano, tolueno, benceno, dioxano, metilciclohexano, hexano, dimetilsulfóxido, diclorometano y cloroformo, se seleccionan preferiblemente de tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano.
7. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la reacción en la etapa (S1) y/o la etapa (S2) se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de -70 a 10°C.
8. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la cantidad de la gluconolactona con relación al compuesto organometálico de la fórmula VI está en el intervalo de 0,8 a 3 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles, más preferiblemente 1,06 moles.
- 25 9. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la solución acuosa comprende uno o más ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.
- 30 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la solución acuosa comprende de 2 a 30% en peso de ácido cítrico, preferiblemente de 5 a 20% en peso, más preferiblemente de 10% en peso.
11. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en el que de acuerdo con la etapa (S3) la fase orgánica tiene un pH en el intervalo de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente de 2 a 3.
- 35 12. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la fase orgánica de la mezcla de reacción en la etapa (S3) comprende 2-metiltetrahidrofurano en una cantidad en el intervalo de 2 a 60% en peso, preferiblemente de 10% en peso a 40% en peso, más preferiblemente de 15 a 35% en peso, con respecto a la cantidad total de la fase orgánica de la mezcla de reacción.
- 40 13. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R¹ denota (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo o (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo.
14. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R² denota hidrógeno, metilcarbonilo, etilcarbonilo o trimetilsililo, preferiblemente trimetilsililo.
15. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R' denota hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente metilo.
- 45 16. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 15, en el que en la etapa (S5) el aducto obtenido se hace reaccionar con un alcohol R'-OH, en donde el alcohol R'-OH se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, n-butanol, *terc.*-butanol o mezclas de los mismos, preferiblemente metanol.

17. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 16, en el que en la etapa (S5) con la adición de uno o más ácidos se ha de obtener un pH en un intervalo de pH de 0 a 7, preferiblemente de 0 a 4, más preferiblemente de 1 a 2.

5 18. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 17, en el que en la etapa (S5) el uno o más ácidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico, preferiblemente ácido clorhídrico.

19. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, en el que en la etapa (S5) la temperatura de reacción está en el intervalo de -50 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C, más preferiblemente de 15 a 25 °C.

10 20. Uso del procedimiento para preparar un derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general III,



III

en la que

15 R¹ representa alquilo C₁₋₃, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, R-tetrahidrofuran-3-ilo, S-tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; y

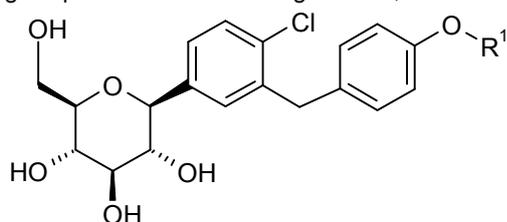
R², independientemente de los demás, representa hidrógeno, (alquil C₁₋₈)carbonilo, (alquil C₁₋₈)oxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, fenil-alquilo C₁₋₃, alilo, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, en donde dos grupos R² adyacentes pueden unirse entre sí para formar un grupo de unión SiR^aR^b, CR^aR^b o CR^aOR^b-CR^aOR^b; y

20 R' representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a, R^b, R^c, independientemente de los demás, representan alquilo C₁₋₄, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃, mientras que los grupos alquilo pueden estar mono- o poli-sustituidos con halógeno;

L1, independientemente de los demás, se seleccionan entre flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄ y nitro; mientras que los grupos fenilo mencionados en la definición de los grupos anteriores pueden estar mono- o poli-sustituidos con L1;

25 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 19 para la síntesis de un derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general II,



II

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en esta memoria

30 que comprende la etapa (S6):

(S6) hacer reaccionar el derivado de bencil-benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula general III con un agente reductor.